



Espacenet

Bibliographic data: JP 63200774 (A)

COMPOSITION FOR ELECTROLYTIC AND PERCUTANEOUS ADMINISTRATION AND PERCUTANEOUS PATCH THEREFOR

Publication date: 1988-08-19

Inventor(s): DAN SHIBARISU; SANFUOODO ROOZEN +

Applicant(s): DRUG DELIVERY SYSTEMS INC +

Classification:

- international: A61K38/00; A61K38/16; A61K38/26; A61K38/28; A61K9/00; A61K9/08; A61M37/00; A61N1/30; (IPC1-7): A61N1/30
- european: A61K9/00L8; A61N1/30B2

Application number: JP19880028617 19880209

Priority number (s): US19870012898 19870210

Also published as:

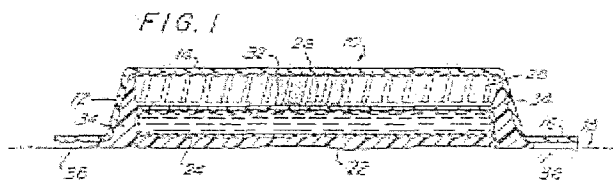
- JP 2670794 (B2)
- EP 0278473 (A1)
- EP 0278473 (B1)
- MX 168981 (B)
- KR 970000232 (B1)
- more

Cited documents: JP59118167 (A) JP61259679 (A) [View all](#)

Abstract not available for JP 63200774 (A)

Abstract of correspondent: EP 0278473 (A1)

A chemical composition for electrolytic transdermal transport of a protein to the blood stream of the patient comprises: a) a protein, b) a cosolvent with negative Setschenow constants, and c) water. Some of the preferred proteins are: insulin, protamine sulfate, calcitonin, glucagon, and corticotropin. Some of the preferred dissociating agents with negative Setschenow constants are: urea, propylurea, potassium iodide, sodium perchlorate, and guanidine hydrochloride. The electrolytic device (10) containing the composition to be transdermally delivered comprises: two electrode elements (22, 36) separated by barrier means (34), a reservoir (24) containing the composition of the invention, an electronic/electrolytic circuit including a source of a power (28), a cover (12), and adhesive (36) means holding the device to the patient's skin (18).; A semipermeable membrane (22) between the patient's skin and the electrolytic device is optional.



Last updated: 12.10.2011 Worldwide Database 5.7.23.2; 92p

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和63年(1988)8月19日

A 61 N 1/30

7242-4C

審査請求 未請求 請求項の数 15 (全17頁)

⑬ 発明の名称 電解的経皮投与のための組成物及びそのための経皮パッチ

⑭ 特 願 昭63-28617

⑮ 出 願 昭63(1988)2月9日

優先権主張 ⑯ 1987年2月10日 ⑰ 米国(US) ⑱ 012,898

⑲ 発 明 者 ダン シ バ リ ス アメリカ合衆国 ニューヨーク州 11790 ストニー ブ
ルツク ハロツクロード 268⑲ 発 明 者 サンフォード ローゼン アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10028 ニューヨーク
イースト 86 ストリート 64⑳ 出 願 人 ドラツグ デリバリー システムズ インコ
ーポレイテッド アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10017 ニューヨーク
マジソン アベニュー 292

㉑ 代 理 人 弁理士 村田 幹雄

明 細 書

1. 発明の名称

電解的経皮投与のための組成物及びその
ための経皮パッチ

2. 特許請求の範囲

(1) 電解手段による患者の血流への経皮的投与の
ための化学的組成物であって:タンパク質、水; および負のセチエノフ定数を
有する解離剤から成り、電流密度が 0.5 マイクロアンペア/ cm^2 ~
 10 ミリアンペア/ cm^2 の間であり;印加電圧が $1 \sim 40$ ボルトの間であり;移動する水の体積値が $0.001 \text{ ml} / \text{cm}^2 /$
時間 ~ $0.01 \text{ ml} / \text{cm}^2 /$ 時間の間であり;患者の皮膚を刺激したり、紅斑させたりしない
ことを特徴とする組成物。(2) 電流密度が 5 マイクロアンペア/ cm^2 ~ 1 ミ
リアンペア/ cm^2 の間にある;電圧が $3 \sim 10$ ボルトの間にあり;移動する水の体積が $0.002 \sim 0.005$
 ml の間にあることを特徴とする請求項1記載の
組成物。(3) 前記解離剤が、尿素、尿素のアルキル誘導
体、グアニジン塩、ブタノール、2-ブタノー
ル、炭素数3以上の水溶性アミド、負のセチエノ
フ定数を有するすべての水溶性塩、およびこれら
の混合物から成る群から選択されることを特徴と
する請求項1記載の組成物。(4) 前記解離剤が、尿素、プロピルウレア、及び
塩酸グアニジンから成る群から選択されることを
特徴とする請求項3記載の組成物。(5) 前記タンパク質が、グルカゴン、プロタミン
類、副腎皮質タンパク質ホルモン類、カルシトニ
ン、アルブミン類、グロブリン類、インシュリン
類、およびこれらの混合物から成る群から選択さ
れることを特徴とする請求項1記載の組成物。

(8) 前記タンパク質がインシュリンであることを特徴とする請求項5記載の組成物。

(7) 前記タンパク質が、約20ポリペプチドユニット以上を有する多数のポリペプチドであることを特徴とする請求項1記載の組成物。

(8) 当該組成物を収納するための親水性容器をさらに有する請求項1記載の組成物。

(9) 前記容器が、約0.01ml～約15mlの当該組成物を保持する請求項8記載の組成物。

(10)電気バッテリーおよび拡張した2つの接触部をさらに有する請求項8記載の組成物。

(11)前記容器の皮膚側に半透膜をさらに有する請求項10記載の組成物。

(12)キレート化剤をさらに有する請求項1記載の組成物。

(13)緩衝剤をさらに有する請求項1記載の組成物。

(14)当該組成物を保存するための殺生物剤をさら

に有する請求項1記載の組成物。

(15)患者の血流に少なくとも1つのタンパク質薬剤を投与するための経皮パッチであって；

a) バッテリー、陽極、陰極、タンパク質薬剤容器、および前記両極間のバリアー手段から成る電解手段；

b) タンパク質、水、および負のセチェノフ定数を有する解離剤から成る、経皮移動のための化学的組成物；

から成り、

約0.5マイクロアンペア/cm²～約10ミリアンペア/cm²の間の電流密度で動作することを特徴とする経皮パッチ。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は、タンパク質の電解経皮投与に関し、より詳細には負のセチェノフ定数を有する解離剤の存在の下でインシュリンの水溶液または懸濁液

を患者の血流に投与するための電解的経皮投与のための組成物及びそのための経皮パッチパッチに関する。

[従来技術および解決しようとする課題]

従来、この種の技術に関する文献としては、以下のものがあった。

米国特許第 4,557,723号および第 4,822,031号；国際特許出願 PCT/US85/00080, PCT/US85/01074および PCT/US85/01075；ならびに米国特許出願第702,486号、第 778,183号、第 807,234号、第 839,523号、第 888,151号、第 922,296号、第 554号、および第 555号である。

これらの特許および特許出願は、患者の皮膚上の電力パッチによって薬剤を経皮的に投与する基本的な思想を開示している。以下のような他の米国特許や他国特許が、やはり経皮投与およびその医学的効果を開示している。

米 国 特 許

385,558	2,267,162	3,163,166
488,902	2,493,155	3,289,871
588,479	2,784,715	3,547,107
3,677,288	4,239,052	4,387,745
4,008,721	4,243,052	4,387,745
4,141,358	4,273,135	4,406,658
4,164,226	4,280,878	4,419,019
4,168,457	4,325,387	4,474,570
4,239,046	4,362,645	

他 国 特 許

欧州第 58,920 号 ドイツ第 2,902,021.83 号
英国第 2,104,388号 欧州第 80,452 号
ドイツ第 3,225,748号

しかしながら、上記文献のいずれも、タンパク質薬剤の効果的な投与についての技術を開示していない。特に、約20ポリペプチドユニット以上の構造を有して40,000ダルトンもの分子量であるインシュリン、レニン、コルチコロビン、カルシトニンおよびグルカゴンなどの高分子量タンパク質

の投与に関する技術は知られていない。

『プリベンション オブ インシュリン セルフアソシエーション アン サーフエス アドソープション』(Prevention of Insulin Self-Association and Surface Adsorption)と題する論文〔サトウ、エバート、キム、ジャーナル オブ ファーマソーティカル サイエンス(Sato, Ebert, Kim, Journal of Pharmaceutical Sciences) 72, No.3, 228-232, 1983年3月〕が、水内のインシュリンをダイマー、テトラマー、ヘキサマーおよびそれ以上の重合体へと結合することについて記述している。この論文はさらに、これらのポリマーを、リシン、エチレンジアミンテトラ酢酸塩および尿素などの添加剤の存在下かつ大きなせん断力の下で、ポリウレタン、シリコン、ラバーおよびセルロースなどのプラスチック表面上にひき続き吸収させることを述べている。

従来、商用インシュリンのイオン泳動は無意味

である。

本発明は、正常な未修正タンパク質薬剤を、局所印加電場的手段を用いてヒトおよび他の動物患者に経皮的に投与するための組成物およびパッチを提供することを目的としている。

本発明の他の目的は、タンパク質のイオン化の程度や荷電の量にかかわらず、電場内でタンパク質薬剤を経皮的に投与するための組成物およびパッチを提供することである。

さらに他の目的は、水性媒体中でのタンパク質の解離を最小化または排除することによってタンパク質薬剤の経皮投与量を最大化するような組成物およびパッチを提供することである。

さらに他の目的は、占有面積が最小で、患者の苦痛が最小であり、最小の寸法・重量ながら十分な電流密度をもたらす、広範な皮膚条件の下で効率的に動作する電気的アプリータを用いて、タンパク質薬剤を経皮的に投与することである。

であり、血液中のグルコースレベルに著しい変化を示さなかったと、ステファン(Stephan)、ペタレンツ(Peterlenz)、及びヤコブセン(Jacobsen)によるバイオメディカル バイオケミカル アクタ(Biomedical Biochemical Acta)5,553-558(1984年)(8人の志願患者についての実験)に記載されている。1匹のブタについて、非特定、修正かつ高イオン化した、支配的にモノマーである、インシュリンの誘導体を用いて20分間処置したら、血糖値が降下した。この論文によれば、イオン泳動を可能にするためにインシュリンの新しいイオン化形を合成すべきであり、ヒトの皮膚の高分子量ポリマーに対する透過性には問題があると、されている。この論文で述べられている他の問題点は、非透過性を示す商用インシュリンのヒト皮膚インシュリン(ほとんど確かな)への結合と、薬剤の首尾良い経皮的電子(sic)移動に対する緩和としてのインシュリンの弱イオン化の問題

さらに他の目的は、皮膚の刺激や発赤を起こさず、また蝕走感その他の感覚を伴わない電解装置を用いて、タンパク質薬剤を経皮的に投与することである。

本発明の他の目的は、以下の説明により当業者にとって明白となろう。

〔課題を解決するための手段〕

上記目的を達成するため、電解手段による患者の血液への経皮的(皮膚を通した)投与のための本発明の化学的組成物は、a)タンパク質、b)負のセチエノフ定数を有する共溶媒、およびc)水、から構成される。

ここで、タンパク質とは、種々の可溶度を有する天然および合成の修正体；種々の機能形態を有するアルブミン類、グロブリン類、プロラミン類；酵素、ヘモグロビン、ホルモン、ビールス、遺伝子、抗対および核酸；並びに約20アミノユニット以上のポリペプチドを含む。

タンパク質の分子量は、約2000ダルトン(dalton)のポリペプチドから、約5800ダルトンの単一ストランドのインシュリン、タバコモザイクウイルスなどの約40ミリオンドルトンの巨大分子まで、広く変化する。

タンパク質集合体を解離するための好適な解離剤は、平均ペプチドおよび平均メチレン基に対する負の相互作用パラメーター(セチエノフ定数)、それらの和、水から解離剤溶液への移動の負の標準自由エネルギーを有する。

水とは、通常の、周囲温度・圧力であり、他の可能な条件(たとえば、重力)を有し、混乱原因(たとえば、放射場、電場、磁場その他の場)を有さない液状の水である。

緩衝剤、殺生物剤、防腐剤または安定剤などの他の有用な添加剤が存在しても良い。

本発明に係る新規な化学組成物は、以下の手段および特徴から成る経皮的電解アプリケーション内で

い。哺乳動物に必須の20の α アミノ酸が、タンパク質巨大分子のビルディングブロック(building block)を構成する。

タンパク質の分子量は、グルカゴン(29ペプチドユニット)などの数千ダルトンから、6ストランドインシュリンなどの数万ダルトン、ウイルスなどの数百分ダルトンまで広く変化する。大きなタンパク質の皮膚通過を可能にするためには、タンパク質が解離することが好ましい。もしタンパク質が単一ストランドであるならば、たとえ完全に折れ重なったり、巻かれたりあるいはランダムポリマーの螺旋径が大きいたとしても、その線形巨大分子の断面はわずか数平方オングストロームにすぎない。

インシュリンは、解離の重要性を示す、良く研究されたタンパク質である。1つの多重ループストランドのインシュリンが、約5800ダルトンの分子量のアミノ酸を有するポリペプチドをな

使用することを意図している。

すなわち、そのアプリケーションは、該アプリケーションを形成し、バッテリー手段により分離される少なくとも2つの電極要素;本発明の化学的組成物を収容する容器;前記電極および容器に電力を供給するための電源を含む、電子/電解回路;少なくとも容器手段を部分的に包囲するカバー手段;並びに該アプリケーションを患者の皮膚に保持するための接着手段から成り、タンパク質が容器から皮膚を通して患者の血流中へと移動することができることを特徴としている。

単純タンパク質は、一方のアミノ酸のアミノ基および他のアミノ酸のカルボン酸からのアミノ結合の形成によって連結された、アミノ酸のホモまたはヘテロ凝縮ポリマーである。複合タンパク質は、アミノ酸と、核酸、炭水化物、脂質その他の化学種とを含む。タンパク質は、線維状、球状、金属による染色化、架橋化、集合化されていて良

す。通常市販されているインシュリン(ヒト、ウシ、ブタ)は、約3500ダルトンの分子量を有するそのような多重ループストランドが6つ連結したものである。インシュリンを制御した意味のある量で経皮的に投与するためには、それを電解経皮装置で完全に解離することが好ましい。本発明前においては、この問題を解決する組成物および装置は知られていなかった。患者へと経皮的に投与し得る他のタンパク質は、グルカゴン、カルシトニン、プロタミン、副腎皮質ホルモンおよび種々のグロブリン類などである。

水中でタンパク質の解離をもたらす本発明の重要性を認識するために、タンパク質および液状水の構造を理解することが役に立つ。水は、たとえば液状アルゴンなどのような単純な液体ではない。 H-O-H 分子は、中央角 104.52° ;および H-O 距離約1.41オングストロームを有する二等辺三角形である。液状の水は、 O-O 距離2.78オ

ングストローム、角度 108.48° 、および高度に混成された $2s$ 、 $2p$ 軌道の四面体構造を有する。事実、氷構造には9種の異なる形態があり、液状水に多種の構造が可能であることを示している。氷は $0\sim 4^\circ\text{C}$ の間で融解する際に収縮するので、氷は開いた構造を有する（ゲルマニウムもまた融解時に収縮する）。氷は強く、方向性のある力を有し、それが水の非理想構造のための強い誘電定数をもたらす。水と同じような分子量を有するアンモニアおよびメタンは周囲温度において気体状であり、高沸点、高融点、蒸発の高エントロピーおよび高エンタルピーを有する液状水の強いダイポール-ダイポール相互作用と通常の液体との差を示す。

2 オングストローム未満の相互貫入距離にある水分子間には、強い斥力が働く。2～5 オングストロームの中間距離では、水分子間に強い水素結合があり、4の配位数を有する。氷の昇華のエン

タルピーは 11.85Kcal/mole であり、この値は単純なダイポール相互作用より大きく、化学結合より小さい。

液体の構造の記述的モデルとしては、以下のものを挙げるができる。

- a) 空隙に水を充填させた氷の固溶体モデル；
- b) 水晶状凝結体；
- c) それ自体水和物としての水；
- d) 共働H-結合のちらつきクラスター (flickering clusters)；および
- e) 2つの構造の混合モデル

氷はキセノン、塩素、メタンその他の分子とともに格子(clathrates)を形成して空隙を有することを、化学者は数十年前から知っていた。液体のこの構造は、H-結合の距離および角度に依存する。2次元的な意味で、氷は芳香族構造の六角形配列である。

構造的水の中のアルゴンの可溶性は、アルコール内のアルゴンの可溶性の約10分の1である。温度が $0\sim 30^\circ\text{C}$ に上昇するにつれて、水内のアルゴンの可溶性が減少し、一方アルコール内のアルゴンの可溶性は増大する。水内のメタンのエンタルピーのチャージ量は、約 $-15\sim -20\text{e.u.}$ であり、アルコール、ジオキサン、およびシクロヘキサンの中では約 -1e.u. である。水の中のメタンのエンタルピーの変化量は、約 -3000cal/mole であり、上記の有機物の中では $200\sim 500\text{cal/mole}$ である。溶解プロセスは、空隙を形成してその中に溶液を導入するというモデルとして考えることができる。通常の流体においては、空隙を形成するエネルギーは正であり、空隙を充填することは負（引力）である。氷はすでに空隙を有しているので、空隙形成には約零エネルギーであり、空質を解離（空隙充填）するためには負のエネルギーである。

エーテル、メチル酢酸塩、ジメチルスルホキシ

ド構造水などの、ある種の無極性非電解質を加えることによって、氷の構造を補強しその圧縮性を減少する。リチウムやフッ化物などのある種の小さなイオンもまた、氷の構造を補強する。

逆に、たいていのイオン、ヨウ素、メチルハライド、小さなアミノ酸類、尿素、および他の極性非電解質は、氷の構造破壊物である。

水の構造の正確な解析は複雑な事項ではあるが、ただ1つの物質についての記述にすぎない。すでに水中で溶解したタンパク質の解離を正確に記述するには、より多くの現象を考えなければならぬ。何故ならば、無数のタンパク質および無数の共溶媒(cosolvent)または水と協働する解離剤があるからである。

以下のような種々の現象の用語を並べることによって、タンパク質/解離剤/水の相互作用を正確に記述することの問題点に示唆を与える。

結合/解離、自己結合、重合/解重合ゲル化、

細胞内凝集、固着 (binding)、マルチドメインフォールディング (multidomain folding)、親水安定、螺旋促進、ランダムコイル促進、変性、凍結乾燥、振動、脱金属、親水相互作用、サブユニットコンタクト、アセンブリ、および分子量遷移などである。

溶液中でのタンパク質の配座または構造は、少なくともタンパク質の濃度、pH、溶媒組成、イオン強度、タンパク質のイオン電荷、溶媒誘電特性、共容質の存在、せん断応力、ならびに容器、粒体などの不均質第3物体の存在などに依存する。

水性媒体中でのタンパク質の形状は、中心核を形成する疎水領域と水性周囲に向う親水領域とを有する折り重なった巨大分子であると、一般的に認められている。解離のプロセスを詳細に記述することは困難であるが、溶解プロセスのエネルギーは直接に決定することができる。溶液、解

する。このような領域の機能は変化し得る。ヘモグロビンにおいては、4つのミオグロビン (myoglobin) 群が亜鈴形状を形成し、分子量が約17,000ダルトンであり、中央の柔軟部ではなく端部の2つの硬球に酸素運搬機能がある。

解離剤は、タンパク質の4次構造に非常に影響を与え、3次構造には関係無く、2次構造に影響することができ、1次構造には何の効果ももたらさない。

タンパク質がたとえばヘキサマーからダイマーまたは水中のインシュリンなどの単一ストランドサブユニットへ解離する際において、水などの溶媒がタンパク質に与える効果は、平衡定数 K_D および解離の標準自由エネルギー ΔF° を使って表わすことができる。ヘキサマー、ダイマーなど、これらの異なるフラグメント (fragment) は、一連の平衡中に共存可能である。たとえば、中位の濃度の純粋溶媒またはプロピルウレア (propylurea)

液、変性、螺旋化、ゲル化、展開、ならびにいわゆる3次および4次構造の変化などに関する多くの情報が、水内および他の含水共溶媒や試薬内におけるタンパク質の溶解および/またはゲル化の詳細な研究から得ることができる。

タンパク質の1次構造とは、その巨大分子鎖に沿って、現われるアミノ酸の順序で示される構造のことである。分子鎖の局部的構成、たとえば螺旋形成、ランダムコイル、折り重なりなどは、2次構造と呼ばれる。X線結晶学で示される原子レベルでのタンパク質の全体的空間配列は、3次構造である。インシュリンの場合の3次構造が、ホッジキン (Hodgkin) 等の文献 (ネイチュア (Nature), vol.224, 1969年11月1日 (百周年記念号), 431 ~ 435 ページ) に示されている。4次構造とは、柔軟な中央ロッド部と2つの硬い端部とを有する亜鈴状構造など、異なった特性をもつ異なった領域を形成するいくつかの鎖の構造を意味

や過塩素酸ナトリウムなどの解離剤を伴う溶媒と同時に、ミミズのヘモグロビンは、デュオデカマー (duodecamer, 20量体)、ヘキサマー、テトラマー、ダイマー、および単一フラグメントを有することが可能である。追加的な解離共溶媒が存在する場合には、2つの解離定数 K_{DW} および K_{DAW} がある。ここに、 DW は純水を意味し、 DAW は添加剤プラス水を意味する。添加剤とタンパク質との相互作用には、結合定数 K_B が含まれる。

タンパク質の場合には、結合定数 K は以下の2つの成分の和である。

極性成分 K_P : ペプチド結合 $-NHCOO-$ に関係する。

親水成分 K_H : 平均親水部分 $-CH_2R-$ (各アミノ酸ごとに異なるが平均化可能である) に関係する。結合定数は、ネルンスト (Nernst) 方程式によってエネルギーに関係づけられる。従って、

$$F^*_{DW} = F^*_{DAW} - m N R T (K_P + K_H) [da]$$

ここで、 m はフラグメントの数、 N は結合部位の数、かつ $[da]$ は解離共溶媒の濃度である。

固状タンパク質を水などの良く攪拌した溶媒に長時間（たとえば、1週間）接触させると、平衡飽和溶液が得られる。

$$K_{eq} = -R T \ln C_{sat}$$

電解質や非電解質の他の化合物を水に加えると、異なる C_{sat} が平衡において得られる。この他の値は、純水の場合の C_{sat} とは通常異なる。添加剤の濃度が上昇するほど、タンパク質の飽和濃度が上昇（または加工）する。添加された試薬のモル濃度に対する $\log C_{sat}$ のグラフを作ると、直線になる。この直線の傾斜は、試薬のセチェノフ(Seitschenow) 定数として知られている。上記の方程式は負の符号を含んでいるので、可溶性および解離を助けるような試薬（たとえば、尿

素または過塩素酸ナトリウム）は負のセチェノフ定数を有し、可溶性および解離を減少する試薬（たとえば、硫酸ナトリウムや硫酸アンモニウム）は正のセチェノフ定数を有する。

$$K_s \approx -K_B / 2.303$$

セチェノフ定数 K_s は、ペプチドおよび親水成分を有する。セチェノフ定数 K_s は、 K_B を対数変換定数 2.303 で割って負の符号をつけたもので近似できる。移動の標準自由エネルギーが負であるということは自然反応を意味するので、水から水の混合物への移動のための負の値 F^* は解離を意味する。負が大きくなればなるほど、解離も大きくなる。種々の共溶媒の場合の平均的ペプチドおよび親水基のセチェノフ定数と、それらの和と、移動の自由エネルギー値とをテーブル I に示した。これらは、ハーコビッツ(Herkovits) 等の論文〔ジャーナル オブ コロイド アンド インターフェイス サイエンス(Journal of Colloid and Interface Science)] , vol.63, No.2, p. 232, 1978 年2月号からとったものである。テーブル I の下の方に行くほど、良い解離剤となっている。

熱力学が最終的な現実を描写するので、移動の自由エネルギーを掲げた最後のコラムが、本発明の実施に好適な試薬を示す。すなわち、負の標準自由エネルギーを有する試薬である。しかしながら、セチェノフ定数は、試薬が如何に有用であるかを評価するのに役に立つ。ポリペプチド内のペプチド結合との相互作用プラス親水部分との相互作用の和を表わす“和”のコラムは、ネルンスト方程式による自由エネルギーコラムに直接に関連する。解離剤がどのように働くかを示すのが、ペプチド相互作用数および親水性またはメチレン数である。

熱力学が最終的な現実を描写するので、移動の自由エネルギーを掲げた最後のコラムが、本発明の実施に好適な試薬を示す。すなわち、負の標準自由エネルギーを有する試薬である。しかしながら、セチェノフ定数は、試薬が如何に有用であるかを評価するのに役に立つ。ポリペプチド内のペプチド結合との相互作用プラス親水部分との相互作用の和を表わす“和”のコラムは、ネルンスト方程式による自由エネルギーコラムに直接に関連する。解離剤がどのように働くかを示すのが、ペプチド相互作用数および親水性またはメチレン数である。

(以下余白)

テーブルI

試 薬	セ チ ェ ノ フ 定 数			和 $-F^*$ (移動) cal/mole
	対ペプチド	対-CH ₃ -		
硫酸ナトリウム	-0.013	0.085	0.072	98
フッ化カリウム	-0.027	0.05	0.023	31
エタノール	+0.037	-0.014	0.023	31
ジオキサン	+0.029	-0.013	0.016	22
塩化ナトリウム	-0.037	0.033	-0.004	- 5
酢酸ナトリウム	—	—	-0.008	- 12
臭化ナトリウム	-0.037	0.025	-0.012	- 18
塩化カルシウム	-0.077	0.063	-0.014	- 19
ナトリウムプロプリオナート	—	—	-0.017	- 23
尿素	-0.018	-0.01	-0.028	- 38
ナトリウムブチレート	—	—	-0.038	- 51
プロピルウレア	—	—	-0.047	- 64
チオシアン酸ナトリウム	-0.077	0.007	-0.07	- 98
ヨウ化カリウム	-0.083	0.01	-0.073	-100
過塩素酸ナトリウム	-0.097	0.021	-0.076	-104
ヨウ化ナトリウム	-0.087	0.01	-0.077	-105
塩酸グアニジン	-0.081	-0.027	-0.088	-120

負のパラメーターを2つ持つ尿素および塩酸グアニジンは、全巨大分子と相互作用し、4次構造を離解し、そしてたぶん2次構造を展開し、本発明にとって特に好適である過塩素酸ナトリウム、ヨウ化カリウムなどは、ペプチド結合と強く相互作用する。それにより、タンパク質の親水結合との相互作用がなく、タンパク質の解離をさほど妨げない。これらの試薬は本発明の実施に有用である。エタノール、ジオキサン、および他の有機物は、親水部分（通常、タンパク質の核部分）と強く反応するが、有機溶媒の非極性を克服するほど十分ではない。しかしながら、エタノールに関するデータは分離している。このような試薬は、本発明の実施における使用に限界がある。セチエノフ定数として2つとも正の成分をもち、ゆえに移動の標準自由エネルギーが正である試薬は、テーブルIには示されていない。

炭素原子数3以上の可溶性アミド類が解離剤と

して従来から良く知られているが、これらのセチエノフ定数は容易に得られずテーブルIに示していない。これらもまた本発明の範囲内に含まれる。

電気泳動とは、容質および溶媒がともに電場内で移動することである。イオン泳動(ionophoresis)とは、荷電イオンが電場内でクーロン引力または斥力によって移動することである。電気浸透(electroosmosis)とは、電場内における溶媒の移動である。

電解手段による薬剤の経皮投与に伴う問題点および最良モードを研究する場合において、当業者はイオン泳動を過大評価し電気浸透を過少評価している。事実、薬剤の経皮的電力投与の本質は、薬剤の移動がクーロン引力／斥力によるのかあるいは電気浸透溶媒流によるのかということにかかわらず、制御および最大化が中心の事項であった。本発明においては、従来技術と異なり、ファ

ラデイの法則とは無関係である。多くの状況、特にインシュリンなどのタンパク質の経皮投与の場合において、イオン泳動よりも電気浸透によって多量の薬剤が運ばれ、それによりタンパク質のイオン化の程度または電荷の量は重要ではない。本発明の開示前においては、この事実は全く評価されなかった。従来の技術者たちは、酸化または加水分解によりタンパク質の荷電密度を増大させることによって、イオン泳動を改良しようとした。本発明の場合には、薬剤の荷電密度の値はドーズ量を制御しない。

電子伝導とは、電場内の電子の移動である。電解伝導またはイオン伝導(electrolytic conduction)とは、電場内のイオンの移動である。従来の技術者たちは、電子の流れおよびイオンの流れに関して混同をしていたので、彼等の結果を良く伝達したり彼等の考えを良く説明したりすることができなかった。本発明のアプリータの場合に

のための典型的な値ではなく、約 $0.001 \text{ ml/cm}^2/\text{時間} \sim 0.005 \text{ ml/cm}^2/\text{時間}$ (電気浸透の定数)という高い値である。

本発明で用いる電流密度は患者の皮膚の刺激、発赤または紅斑を防ぐよう十分に低いことが特に好ましい。

本発明に従った化学的組成物は、タンパク質薬剤、負のセチエノフ定数を有する共溶媒、および水の3種の成分を有する。この共溶媒を共溶質と考えることもできる。加えて、本組成物は、生理的平衡のための塩、緩衝剤、消毒剤、抗生物質、防腐剤その他の添加剤を含んでも良い。

タンパク質を脱金属化するために、本発明の化学的組成物にキレート化剤を加えることがしばしば有用である。金属化はポリペプチド鎖に結合する金属カオチン除去することによってタンパク質の4次構造を変化させる。タンパク質構造の一体部分となる金属イオンとしては、マグネシウ

ム、亜鉛、銅、クロム、コバルト、ニッケル、鉄、およびマンガンがある。エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)の塩などのような従来のキレート化剤の多くを用いることができる。他の従来のキレート化剤を用いることもできる。

本発明を生体について実施する際の電気的変数の値は、電気浸透に関係するものであってイオン泳動に関するものではない。電流密度は約 $0.5 \text{ microamp/cm}^2$ から約 $1 \text{ milliamper/cm}^2$ まで変化し、イオン泳動に関する値 $1 \text{ milliamper/cm}^2 \sim 5 \text{ milliamper/cm}^2$ よりも約 $0.5 \text{ microamp/cm}^2 \sim 1 \text{ milliamper/cm}^2$ の範囲が好適である。本発明のアプリータを動作するために印加する電圧は、イオン泳動にとって好ましい $50 \sim 100$ ボルトまたはそれ以上ではなく、約 $1 \sim 40$ ボルトである。同様に、電解場内における水の泳動流は、イオンを推進するファラデイの法則に従ったイオン泳動

ム、亜鉛、銅、クロム、コバルト、ニッケル、鉄、およびマンガンがある。エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)の塩などのような従来のキレート化剤の多くを用いることができる。他の従来のキレート化剤を用いることもできる。

[実施例]

図面第1図に、本発明の実施例である薬剤アプリータ10の断面図を示す。アプリータ10は、隆起部分14を有する外側カバー12と、患者の皮膚18に接触する外端リップ16とから成る。薬剤アプリータ10の層状構造は、長方形、楕円形、真円形、または身体部分表面の裂け目に嵌合する傾斜形状など、効果的な在来のどんな形状・寸法であっても良い。アプリータの寸法は、患者の種類、年齢および大きさならびに使用法に応じて、約 $10 \text{ cm}^2 \sim 200 \text{ cm}^2$ の範囲で変化させることができる。

アプリータ10は、水平層構造をとっても良

い、第1図において皮膚18に最も近接している層は、任意の半透膜22であり、そこを通過して薬剤が拡散し皮膚18に付着する。任意的な膜22は、半透性セルロース酢酸塩、ポリ(ビニルクロライド)、または再生セルロースで作ることができる。

任意の半透膜22の上方には、電解的に投与すべき薬剤の供給を保つための、容器、領域またはパウチ(pouch)24と、他の電極のための容器とがある。好適には容器24は、閉鎖空間を画成し、可撓性である。パウチ24を形成するのに用いる代表的な材料は、レーヨンフロク(rayon floe)、ポリウレタンスポンジ、およびラテックス形態の疎水性接着剤である。この容器はまた、疎水性ゲルから成ることもある。本発明のタンパク質溶液または懸濁液を含むために、容器24の容積は約0.01ml~約15mlの範囲である。患者の大きさ、種類、および年齢に応じて、

導電性の粒状もしくは固状炭素もしくはグラファイトを塗布したプラスチック表面である。

次に上の層はバッテリー28であり、内部で直列に接続した1群のセルから成り、所定のタンパク質の電気泳動作用をもたらすのに必要な所望の電圧を発生させる。バッテリー28の方向は、通常アノードからの内方透過の方向に依存する。バッテリー28に関しては、一般的に入手可能な在来のどんな小型バッテリーセルも用いることができ、所望の動作電圧を得るために直列に接続して配列することができる。加えて、導電ポリマーを用いて薄可撓性シートでバッテリーを作る技術が存在する。これは、薄さの割に大面積であって、適切な電流密度をもたらす。そのようないわゆるプラスチックバッテリーが、文献「バッテリーズ トゥデイ (Batteries today) (1981年秋第10,11,24ページ) に記載されている。そのようなバッテリーを用いることには、セルを直列に位

1日あたり約500ナノグラム~1mgの量のタンパク質薬剤の投与を1週間続けるために、容器24の容積は約0.15ml~約0.9mlが好ましい。容器24のゲル、パウチまたは壁は、タンパク質の溶媒、溶液または懸濁液を電場により移動させるのに十分にマイクロ細孔を有すべきである。しかし、タンパク質薬剤の溶液または懸濁液の漏出を許すほど多孔性であってはならない。任意の半透膜22を用いるか否かの選択は、容器24のデザインおよび材料の選択と相互関係にある。何故ならば、両者の機能は重複的だからである。

第1図における容器24のすぐ上にある層は、好適にはバッテリー28の下面である拡張接触部26である。接触部26は好適には、皮膚の表面に一致するよう充分に可撓性であり、また電子伝導的である。接触部26の好適な材料は、導電ポリマー、炭素化プラスチックフィルム、または高

置し多数のシート間に効果的な中間体を位置させるようにシートを層状に配列することができる。第1図に略示するように、シートを斜めに配列することによって、シートの表面積を大きくすることができる。もちろんバッテリーの選択は、望まれる柔軟性の程度、特定用途に要求される電圧および電流密度、ならびに放電時間などの要因に依存する。

第1図においてバッテリー28の上に電気的接触部32があり、そのデザイン・材料とも電気的接触部26に類似しており、バッテリーの逆極側を形成する。

薬剤アプリータ10の上記の各層をすべて包囲するカバー12は、炭素を含浸させたプラスチックポリマー、それ自体導電性のポリマーまたは表面を金属化したポリマーなどの可撓性導電材料でできている。絶縁材料34が、隆起部分14の壁と電解質を含む種々の水性層との間の空間を

充填する。好適な絶縁材料は、ポリエステル、シリコン、その他の薬剤共存可能プラスチックである。変形的には、完全に絶縁性のカバーで前述のすべての作用成分を包囲しても良い。

薬剤アプリータ10を患者の皮膚18に良好に接触して固着させるために、導電性接着性36をリップ16の下に塗付する。適切な導電性接着材料は、カーボンまたはグラファイトなどの粒状導電体を満たした接着材料である。

上述のような配列は、バッテリー28の一方の極から、カバー12、接着材料36、皮膚18、マイクロ細孔膜22、液体容器24、そしてバッテリー28へもどる完全な電気回路を構成する。容器を分割して別個のアノード・カソード区画を構成し、間に絶縁体を介在させ、個別的区画内にバッテリーを配することも可能である。

上記薬剤アプリータは、たとえば一様直流電流など種々のモードで電氣的動作を実行すること

たは抗体を用いることもでき、酵素または他のタンパク質要素を用いても良い。

本明細書においては、約20以上の α アミノ酸を有するポリペプチドを「タンパク質」と呼ぶ。従って、グルカゴン(29ユニット)、カルシトニン(32ユニット)、およびコルチコトロピン(corticotropin)(39ユニット)と同様に、「タンパク質」である。約3〜約20の α アミノ酸ユニットを有するポリペプチドは「ポリペプチド」と呼び、本発明の実施に好ましくはない。

これまで負のセツェノフ定数を有するタンパク質解離剤、および水性電解質から成る本発明の組成物について述べ、タンパク質の経皮投与のための電解的薬剤アプリータの好適実施例を説明してきた。次に本発明を実施した事例を説明する。以下の事例は本発明の範囲を制限するものではなく、本発明の教示に含まれる他の手段によっても実行可能である。

ができる。種々のパルス幅および周波数のパルス電圧を電源から印加することができる。のこぎり波電圧もしくは反転タイプ、正弦波、または交番電圧源もまた、本発明の範囲内である。

バッテリーのタイプおよび方向が、とりわけ米国特許第4,557,723号および第4,640,889号に開示されている。使用し得る回路のタイプが前掲文獻に開示されている。

本発明の組成物により投与する好適なタンパク質は、インシュリン(insulin)、プロタミン(protamin)、グルカゴン(glucagon)、カルシトニン(calcitonin)、タンパク質副腎ホルモン(proteinaceous adrenal hormones)その他の化合物である。アルブミン(albumin)などの他のタンパク質も、電解装置によって経皮的に投与することができる。グロブリン類(globulins)、破傷風(tetanus)、狂犬病(rabies)などの血液分に関係するタンパク質およびその他のタンパク質ま

事例1

本事例では、並列容器および電極を有する小さな電解的経皮装置の製造について述べる。他の可能なデザインとしては、第1図に示すように、絶縁フレーム形カソードによって薬剤容器アノードが包囲された縁どり写真のようなデザインがある。

並列容器および電極は、皮膚の隣りにレーヨンガーゼを有する(ジョンソン アンド ジョンソン カンパニー、米国ニュージャージー州 ニューブランズウィック(Johnson & Johnson Co., New Brunswick, New Jersey))。2枚の縁どりレーヨンパッド(5cm×8cm×0.5cm)の上に、0.2mmマイラー(Mylar)ポリエステルフィルム(デュポン カンパニー、米国デラウェア州ウィルミントン(duPont Co., Wilmington, Delaware))の中央絶縁体を包囲するU字形ポリエステルフィルム(0.1mm厚、導電グラファ

イト塗料〔ベルテック コーポレーション、米国バーモント州セントアルバンス (Bertek Corp., St. Albans, Vermont) で被覆〕を載せる。U字形グラファイト化ポリエステルフィルムの上表面を9Vのバッテリー〔イーワン パワー コーポレーション、米国カリフォルニア州サンタアナ (E1 Power Corp., Santa Anna, California)〕に接続する。フェルトで覆った容器パッドと電極それにそれらの間のガーゼベース内の絶縁バンドの周辺は、RTVシリコン樹脂〔ダウ コーニング カンパニー、米国ミシガン州ミッドランド (Dow Corning Co., Midland, Michigan) である。装置の上部および側部には外科用接着テープ (Hy-Tape) (サージカル ホステリー コーポレーション、米国ニューヨーク州ニューヨーク (Surgical Hosiery Corp., New York, New York) を巻いている。各容器がそれぞれ8mlの水性液体を保持することができる。

ら血液を採取した。アキューチェックII血液グルコースモニター (商標: Accu-check II blood glucose monitor) (ボーリンガー マンハイム カンパニー、米国コネチカット州リッジフィールド (Boehringer Mannheim Co., Ridgefield, Conn.)) を用いて、血液グルコースを決定した。ファーマシア コーポレーション、米国ニュージャージー州ピストキャットウェイ (Pharmacia Corp., Piscataway, New Jersey) 社のインシュリン 100 アール アイ エー (商標: Insulin 100 RIA) キットを用いて、放射線免疫分析 (Radioimmuno assays, RIA) を行なった。

放射能値を標準化して、トレイコール コーポレーション (米国テキサス州オースチン) (Tracor Corp., Austin Texas) のガンマカウンター上でカウントした。

パッチモデルYは、パッチモデルXの2倍の電流密度をもたらした。

実例2

本実例では、本発明の組成物によって、尿素を用いラビットにインシュリンを経皮的に投与する例を示す。

8匹の健康なアルビノラビット (albino rabbit) について標準的な臨床条件の下で、24日間の平均をとった。前日にラビットの背中の中毛を刈り取り、テストの日にカスティル石鹼で洗浄し、実例1で得た6ml容器2つを含む7.5cm×10cm電解パッチを付けた。負の容器は、正常なヒトのインシュリン (Lilly, Humulin R) を500IUおよび1% (0.16M) の尿素を含んでいた。正の容器は、0.9%生理的食塩水を含んでいた。パッチを刈り取った皮膚の隣りに弾性テープを用いて保持した。ラビットを10時間のテストの間拘束した。

テストの0, 4, 5, 6, 7, 8, 9および10時間のときに、各ラビットの耳の中間血管か

本実例についての8匹のラビットすべてのインシュリンデータをテーブル2Aに示した。パッチモデルYを付けた1匹のラビットが、インシュリン過剰ドーズにより8時間のときに死亡した。テーブル2Aを検討すると、経皮投与は8匹中5匹のラビットにおいて有効であり、この時間間隔で1匹において限界的事であることが分かる。

テーブル2Bは、種々のテストポイントにおける8匹すべてのラビットの血液グルコース値を示す。テーブル2Bを検討すると、8匹中7匹のラビットにおいてグルコースレベルが種々の程度に下降したことが分かる。糖尿病ラビットについてのグラフを第2図、第3図に示すので参照されたい。

(以下余白)

テーブル2A

尿素1mg/mlを含むインシュリンの経皮投与後の血清中のインシュリン濃度

血清中インシュリン濃度 (μU/ml)										
		時 間								
デビットNo.	パッチモデル	0	4	5	6	7	8	9	10	
1281	X	6.9	57.1	58.1	35.4	37.3	30.0	21.0	29.3	
1282	X	3.3	4.2	3.7	4.2	4.0	4.0	3.7	4.2	
1284	X	4.4	4.4	4.1	4.4	4.0	3.8	3.8	4.2	
1285	X	3.7	12.3	11.6	12.8	11.6	8.8	11.2	12.8	
1286	Y	3.8	3.9	3.9	3.5	3.8	3.8	3.7	5.5	
1287	Y	3.6	4.5	7.9	5.8	8.5	8.3	24.0	175	
1288	Y	3.5	9.9	13.7	10.4	13.4	11.4	11.7	28.7	
1289	Y	6.9	187.0	197	217	211	198 ^a			

a: 8時間で動物死亡

テーブル2B

尿素1mg/mlを含むインシュリンの経皮投与後の血液グルコースレベル

血液グルコースレベル (mg/dl)										
		時 間								
デビットNo.	パッチモデル	0	4	5	6	7	8	9	10	
1281	X	131	79	65	84	58	47	39	32	
1282	X	133	100	131	110	120	114	113	97	
1284	X	134	124	132	121	112	113	120	117	
1285	X	107	103	101	92	94	87	82	80	
1286	Y	115	121	135	128	137	127	129	122	
1287	Y	135	138	140	121	101	88	82	82	
1288	Y	138	115	104	94	90	75	79	67	
1289	Y	119	38 ^a	22	29	57	35 ^b	—	—	

a:
39

a: もとの分析値を確かめるため反復して測定した

比較例 1

本比較例においては、インシュリンなどのタンパク質を患者の血流中に十分投与するために、薬剤容器の組成物中に負のセツェノフ定数を有する化合物を含むことの必要性を示す。解離剤無しでは、非常にわずかな量のインシュリンしか電気浸透によって投与されない。

実例1の手順で準備したパッチと実例2のインシュリンテストを用いて、4匹のアルビノラビットについてパッチで処置をした。このパッチは、500IUのハムリンR (Humilin R) (リリーカンパニー、米国インディアナ州インディアナポリス(Lilly Co., Indianapolis, Ind.)) を含む5mlを保ち、しかし解離剤は含まず、陰極部分に0.9%生理的食塩水を含んだ。

テーブルCEは、指示の時点におけるラビット血液サンプル中のインシュリン値を示す。本発明の解離剤無しではインシュリン移動量が小さいの

で、血液グルコースデータは得られなかった。

2つの異常値を無視すれば、テーブルCEを検討することにより、2匹のラビット (No.387, 547) のみが測定可能なインシュリンドーズ量を受けたことが分かる。

(以 下 余 白)

テーブルCE

デビットNo.	インシュリン値						
	時 間						
	0	1	2	3	4	5	6
364	h	5.9	3.6	3.6	4.1	4.7	4.6
365	4.1	4.7	3.3	h	—	3.4	10.8h
367	13.5h	10.0	11.3	28.1	33.3h	25.4	(104)sic
385	14.6h	3.4	5.3	7.4	6.3	4.9	(231)sic
545	10.7	8.0	5.1	7.7	8.8	8.9	14.2
547	5.4	5.2	9.9	9.9	12.8	18.6h	17.5
549	12.3	10.5	7.4	7.0	8.2	10.8	12.0
551	3.0	3.7h	3.2	10.1	4.2	4.7	5.4

h : 著しい溶血を伴ったことを示す。

ル用パッチにはバッテリーを付けなかった。3時に、すべての12匹のラビットに、500ユニットのヘパリン ソディウム U S P (Heparin Sodium Injection USP) (アップ ジョン カンパニー、米国ミシガン州カラマズー(Upjohn Co., Kalamazoo, Mich.)) を皮下注射した。3時20分に、すべての12匹のラビットから採取した血液の1mlサンプルについて、凝血時間を測定した。

本発明の動作するプロタミンタンパク質電解経皮パッチを付けたラビットは、動作しないプロタミン硫酸塩経皮パッチを付けたコントロールラビットよりも、凝血時間がかなり短いことが分かった。ヒトにプロタミンを急速に注射すると呼吸困難、潮紅、心拍緩徐、および血圧低下をきたすことに注意すべきである。

実験例2

本実験例は、大寸法の電解パッチを用いて

実験例1

本実験例は、本発明のタンパク質組成物を電解的経皮アプリータに用いることによって、注射の必要性を除去してそれによる外傷無しにタンパク質薬剤を患者の血流中に徐々に導入することを示す。

6mlの正の薬剤容器を有する、実験1の電解パッチ12個について実験をした。このパッチは、mlあたり2mgの活性プロタミン硫酸塩(リリー、インジェクション USP (Lilly, Injection USP)、1.5%のヨウ化ナトリウム、および商用USPプロタミン中に見出される0.9%の塩化ナトリウムを含む。負の容器は0.9%の生理的食塩水を含む。

実験2のように準備した12匹のアルビノラビットの各々について標準血液凝固時間を決定した。時刻零において、実験2の電解経皮パッチを12匹のラビットに取付けた。6匹のコントロー

32ユニットポリペプチドのカルシトニン成人に投与して、その血液中のカルシウムレベルを低下させ、骨吸収(ページェット病)を阻止することを示す。有益な副作用として、カルシトニンの遅い投与によって、聴覚神経障害が改善され、高心拍出量が低下し、閉経期後の骨孔症の治療ができる。

実験1におけると同様に、12cm×8cm×0.6cmのフェルト化レーヨンパッドに基づいて、電解パッチを作る。3ボルトのニッケル-カドミウムウェファバッテリーを3個用いて、頂部で直列に接続する。側部周辺部およびカバーを0.15mmのPVC膜で作る。2つの並列容器の底部と皮膚との間に、半透性限界透過膜を用いない。

薬剤容器区画は、mlあたり200IUのカルシトニン-サーモンと、5mgのフェノール殺生物剤と少量の塩化ナトリウムとを含む12mlカ

ルシマー (Calcimar) 合成サーモン・カルシトニン (USV, 米国ニューヨーク州テリートウン (Tarrytown, New York)) ; 酢酸ナトリウム; 酢酸; および 0.2 M の過塩素酸ナトリウム (負のセチェノフ定数を有する) 内での強化および緩衝のための塩酸ナトリウムから成る。電流密度は 5 マイクロアンペア / cm^2 であり、1 時間あたり 50 IU を投与できる。

成人男子患者を 20 日間にわたって観察した結果、患者のカルシウムが平均 12% も低下した。これは、血液カルシウムレベルを大体 9% しか低下させない注射の反復よりも著しく利益がある。

実験例 3

本実施例は、注射の反復を必要とせず本発明の組成物を用いて患者内にグルカゴンを電解的経皮的に投与し、キャッチオールアミン類 (catecholamines) の解放の可能性を低くし、高血糖を制御し島細胞腫 (insulinoma) および/または褐色細

24... 時間の値と 4 日間比較した結果、血糖値が平均約 12% 上昇していることが分かった。

実験例 4

本実験例は、本発明の組成物によって、コルチコトリピンを連続的に低いレベルで経皮的に投与することを示す。ヒト、羊、豚、およびウシの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) はすべて 25, 31 および 33 の位置のアミノ酸の組成がわずかに異なる、39 ユニットのポリペプチドである。

実験例 3 と同一の手順によって、ACTHAR-40 (商標: アーマーカンパニー (Armour Co.), 米国ニューヨーク州テリートウン (Tarrytown, New York)) を 8 匹のラビットに導入した。ラビットの血液中のコルチゾール、コルチコステロン、およびアルドステロンを 8 日間、6 時間毎に観察した。5 マイクロアンペア / cm^2 の電流密度によって、薬剤が経皮的に 1.5 USP ユニット / 時の速度で投与された。薬剤容器は、負のセチェノフ

脂腫を防止することを示す。グルカゴンは、29 のペプチドユニットを有するタンパク質であり、アミノ酸 33 ~ 61 のグリセンチン (glucicentim) から成る。生体内において、グルカゴンが合成され、分子量約 18,000 をもってマルチストランド化される。ビーフまたはポークの臓からの商用抽出物は、3483 の分子量を有する単一ストランドである。

実験例 1 におけるように、6 匹のラビットを用意して、実験例 2 の電解経皮パッチを取付けた。戻り容器は 0.9% の生理的食塩水溶液を含んでいた。薬剤容器は、負のセチェノフ定数を有する 0.2 M プロピルウレア (propylurea) 内に 100 ユニットのグルカゴン (既出リリーカンパニーのインジェクション USP のための No. 668 グルカゴン (Glucagon)) を含んだ。3 マイクロアンペア / cm^2 の電流密度は、血糖値の上昇を制御するのに十分低い。零時間の血糖値を 8, 16,

定数を有する 0.25 M ヨウ化カリウム内に 400 ユニットを含んでいた。

電解経皮装置のこの 8 日間テストの前の値に比較して、ACTHAR を投与したラビットのコルチゾール、コルチコステロン、およびアルドステロンのレベルが平均約 15% 増加した。

他に多くの実施例が当業者にとって明白であろうが、それらはみな特許請求の範囲で示される本発明の範囲に属す。

[発明の効果]

以上のように、本発明に従った組成物および経皮投与パッチによれば、約 20 以上ペプチドユニットを有するタンパク質薬剤をヒトや動物に対し電解的に経皮投与することができるという効果を奏する。しかもパッチの占有面積が小さく、患者の皮膚に刺激を与えないで、充分な量のポリペプチドの投与が可能である。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、タンパク質を経皮的に投与するための本発明に従った薬剤アプリータ（経皮パッチ）の一実施例の断面図である。

34：絶縁材料

36：導電性接着性

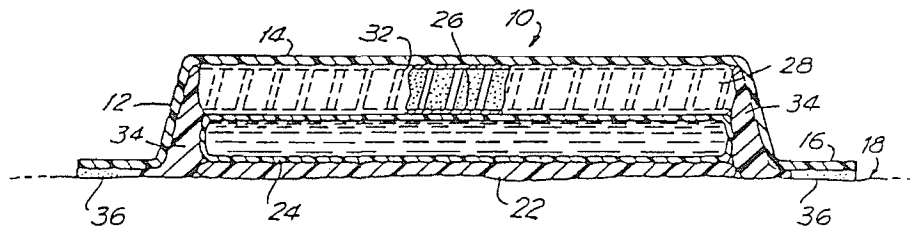
代理人 弁理士 村田幹雄

第2図は、アロキササンで誘導した糖尿病ラビットに、パワー無しのインシュリン充填パッチを用いてインシュリンを経皮的に投与した際の血液グルコース濃度及び血清インシュリン濃度を、時間に対してプロットしたグラフである。

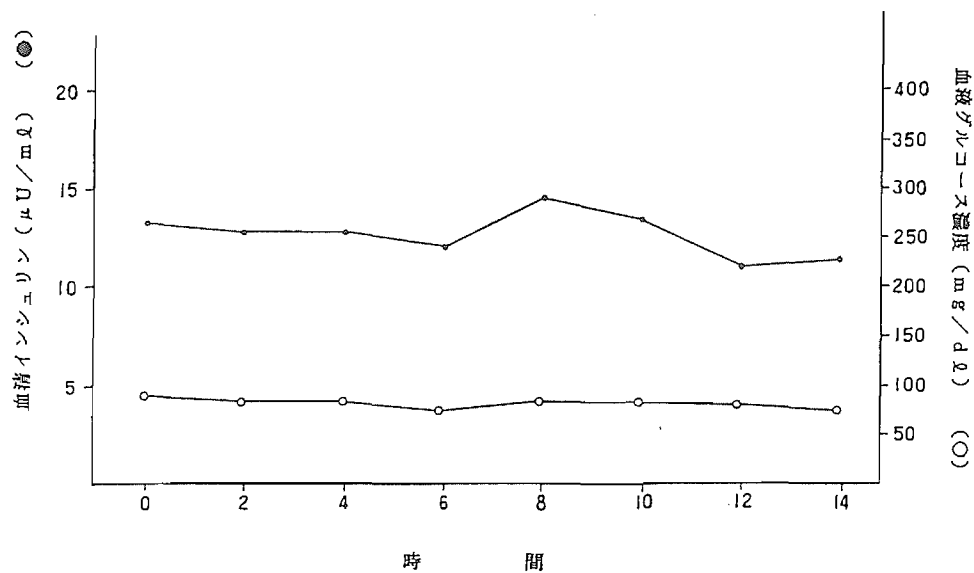
第3図は、アロキササンで誘導した糖尿病ラビットに、パワー付きのインシュリン充填パッチを用いて経皮的に投与した際の血液グリコース濃度および血清インシュリン濃度を、時間に対してプロットしたグラフである。

- | | |
|------------|----------|
| 10：薬剤アプリータ | 12：外側カバー |
| 14：隆起部分 | 16：外端リップ |
| 18：皮膚 | 22：半透膜 |
| 24：容器 | 26：接触部 |
| 28：バッテリー | 32：接触部 |

第1図



第2図



第3図

